Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Bonn.
Direktor: Prof. Dr. P. Martini.

Ueber die Wirkung eines Pfefferminzölpräparates auf die Teilfunktionen des menschlichen Magens.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der
Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 3. Dez. 1936
von

Otto Bergmann
aus Köln.

*

BONN 1937
Buchdruckerei Kubens Nachf., Inh.: H. Schnitzler, Maxstr, 75

Gedruckt mit Genehmigung
der med. Fakultät der Universität Bonn.
Referent: Prof. Dr. Martini

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEM VATER GEWIDMET

Seit mehreren Jahren wird in der Volksmedizin ein ätherisches Oel empfohlen, das wegen seiner vielseitigen Heilwirkungsweise im Volke rasch Anerkennung und Verbreitung finden konnte. Es handelt sich hierbei um ein Pfefferminzölpräparat, das unter dem Namen »Olbas PO-HO« (Oleum basileum, Basler Oel) in den Handel kommt. Der wirksame Bestandteil dieses Heilmittels ist nach Angaben der Hersteller das Oleum menthae piperitae äthereum, das Pfefferminzöl.

Die Pfefferminze soll in China unter dem Namen »PO-HO« schon seit alter Zeit als viel und gern benutztes Heilkraut bekannt sein (M a r t i n). In Europa wird die Minze als Heilmittel zum ersten Mal in dem ältesten deutschen Destillierbuch von B r u n s c h w i g aus dem Jahre 1500 erwähnt, dann in einem Kräuterbuch aus dem Jahre 1564, in welchem das »mintzenwasser gegen herzwee« empfohlen wird. Die Pfefferminze in Europa, die sich wild in Nordeuropa, namentlich in England und Tirol, hie und da auch in Baden findet (M a r k u s o n), konnte hier jedoch nicht die starke Verbreitung erlangen wie in China, da der Heilwert der europäischen Pfefferminze im Vergleich zu dem der chinesischen Minze wesentlich geringer ist. Erst um die Mitte des vergangenen Jahrhunderts, als das chinesische Pfefferminzöl zum ersten Mal in größerer Menge nach Deutschland gebracht wurde, fanden das Oel und seine vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten in der Heilkunde stärkere Beachtungen. Die erste nachweisbare Besprechung des Oeles und seines Heilwertes erfolgte im Jahre 1863 in der in Halle erschienenen »Aerztlichen Heilmittellehre« von

L. Krahmer, in welcher das chinesische Pfefferminzöl »Po-HO-YO« als eine »farblose bis gelbrötliche Flüssigkeit« erwähnt wird. In den späteren Jahren fanden das Oel und seine Wirkungsweise häufiger Erwähnung; so wird es z. B. besprochen von Maier »Die ätherischen Oele« (1867), von Grisar »Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Oele« (1873), von Meyer »Ueber den Einfluß einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Blutkreislauf« (1873), von Markuson »Das Pfefferminzöl« (1877), und in neuerer Zeit von Dipold »Experimentelle Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung von vier ätherischen Oelen« (1919), von Heinz »Ueber ätherische Oele und deren praktische Verwertbarkeit« (1921), von Gaisböck »Zur Wirksamkeit ätherischer Oele auf die Darmfunktion und ihre differentialdiagnostische Verwertung« (1931).

Der Herkunft nach unterscheidet man das deutsche, das englische, das amerikanische und das chinesische Pfefferminzöl. Das letztere, welches das hochwertigste Pfefferminzöl darstellt, ist, wie schon oben erwähnt wurde, erst in neuerer Zeit in Deutschland auf den Markt gebracht worden und unterscheidet sich von den anderen Arten sehr wesentlich durch einen Mehrgehalt an Stearopten (Markuson). Das Pfefferminzöl ist leichtlöslich in Alkohol, schwerer löslich in warmem Wasser und kaum löslich in kaltem Wasser. Unter den Verfälschungen ist die durch Copaivaöl die häufigste. Man erkennt sie nach Martin wie folgt: Während reines Pfefferminzöl mit Salpetersäure erhitzt sich rot bis mahagonibraun verfärbt, jedoch flüssig bleibt, scheidet das copaivahaltige Oel beim langsamen Erhitzen bis zum Kochen sehr bald in Gestalt einer

butterartigen Schicht das verharzte Copaivaöl ab und macht ferner das ganze Pfefferminzöl beim völligen Erkalten gelatinös (Markuson). Es ist daher wichtig, daß vor Anstellung von Untersuchungen mit Pfefferminzöl diese Probe gemacht wird, um festzustellen, ob das Substrat rein ist. Aus allen Arten des Pfefferminzöles kann ein fester, kristallinischer Körper dargestellt werden, das Pfefferminzstearopten oder Menthol; die physiologischen Wirkungen des Menthols sind denen des Pfefferminzöles vollkommen gleich (Markuson).

Ueber die Heilwirkungen des Pfefferminzöles berichtet zuerst Delloux de Savignac in seiner Abhandlung »L'essence de menthe et ses propriétés antalgiqués« in der »Gazette Médicale de Paris« (1873); Savignac schreibt, daß bei interner Anwendung des Oeles nicht nur »Gastralgie und Enteralgie« sofort schwinden, sondern auch »alle Schmerzen in entfernten Organen«; er erwähnt weiter die günstigen Wirkungen des Oeles bei Neuralgie, Gicht, Rheuma und Affektionen von Schleimhäuten. In konzentriertem Zustande soll nach Savignac das Pfefferminzöl entzündungserregend wirken. Savignac kommt zu dem Resultat: »La propriété anésthésique n'existe pas dans l'essence de menthe au même degré qui la propriété antalgique. Elle supprime le douleur, mais non la sensibilité« (Die anästhesierende Eigenschaft des Pfefferminzöls ist nicht in demselben Grade vorhanden wie die schmerzherabsetzende Eigenschaft.Das Oel lindert den Schmerz, setzt aber nicht die Sensibilität herab). — A. D. Macdonald stellte fest, daß die antiseptische Wirkung des Menthols in einer Lösung von 1:1000 ebenso stark die Entwicklung von Bakterien hemmt, wie das Phenol in einer Lösung von 1:500 (Schmitz). Schmitz prüfte am Menthol, inwieweit dessen

schmerzlindernde Eigenschaften durch eine Wirkung auf die sensiblen Nerven zu erklären sind; seine Versuche ergaben, daß das Menthol die Sensibilität herabsetzt; durch Froschversuche beweist Schmitz, daß die Wirkung des Menthols eine rein örtliche ist, nicht aber vom Zentrum aus wirkt. Therapeutisch empfiehlt Schmitz das Menthol zum innerlichen Gebrauche bei Magen- Darmleiden. Grisar erwähnt die „außerordentliche Wirksamkeit" des Pfefferminzöles als Antispasmodicum bei kolikartigen Beschwerden des Darmtraktus. Zörnig betont in seinem Buche „Arzneidrogen" Bd. I die spasmolytische Wirksamkeit des Pfefferminzöles. — Die Toxikologie des Pfefferminzöles behandelt Kunkel: „Das Pfefferminzöl ist von sehr geringer Giftigkeit. Der wesentlichste Bestandteil darin ist Menthol, ein gesättigter aromatischer Alkohol, dessen Schadenwirkung sehr gering ist."

Das chinesische Pfefferminzöl, das Destillationsprodukt der chinesischen Minze, ist in Deutschland als sogenanntes Oleum basileum gleich dem schon anfangs erwähnten „Olbas PO-HO" verbreitet. Das chinesische Wort „PO-HO" ist nach Clark die Bezeichnung für die chinesische Pfefferminze. Harnack schreibt: „Das unter dem Namen PO-HO verbreitete vielfach verfälschte Geheimmittel soll aus einem sehr konzentrierten chinesischen Pfefferminzöl bestehen". Ueber die chemische Zusammensetzung des „Olbas" liegen Untersuchungen von A. L. Neumann vor; Neumann fand, daß das Oleum basileum ein rein ätherisches Oel ist; Alkaloide sind nach seinen Untersuchungen in dem Präparat nicht nachzuweisen.

Uns war bei gelegentlichem Gebrauche von „Olbas" in der Klinik aufgefallen, daß dieses Oel eine

ausgezeichnete schmerzlindernde Wirkung ausübte bei schmerzhaften Affektionen des Magens, besonders bei Ulcus und Gastritis. Die Schmerzen ließen nach peroraler Applikation von „Olbas" in individuell verschiedenen Dosen meist nach 5—30 Minuten nach. Da es unklar war, worauf die Wirkung des „Olbas" zurückzuführen war, versuchten wir, den Einfluß des „Olbas" auf die Magenfunktionen einer genaueren Untersuchung zu unterziehen.

Zur Darstellung eines dynamischen Bildes der Teilfunktionen des Magens bei Einwirkung eines Reizstoffes auf den Magen ist es wichtig, daß die angewandte Untersuchungsmethodik ausreichende und genaue Werte ergibt. Bis vor wenigen Jahren bestand wegen der Unzulänglichkeit der Untersuchungsmethoden nicht die Möglichkeit ein sicheres Urteil auch nur über die Teilfunktionen des gesunden Magens zu gewinnen. Erst die von Lewin angegebene und von Martini und Becker ausgebaute Methode der Magenfunktionsprüfung ermöglichte eine genaue Bestimmung der gesamten Teilfunktionen des Magens, nämlich der Größe der zur Verdauung einer Probemahlzeit sezernierten reinen Magensaftmenge, der Azidität dieses reinen Magensaftes, der wirklich sezernierten gesamten Säuremenge und der Menge des in einer bestimmten Zeit in den Darm übergetretenen Mageninhaltes. Die Methode erlaubt die Feststellung dieser wichtigen Faktoren der Magenfunktion in absoluten Maßstäben, deren Größe erst eine sichere Beurteilung und Bewertung der Wirkungsart von Heilmitteln auf den Magen ermöglicht. Die Lewin'sche Untersuchungsmethodik, an der Bonner Klinik oft erprobt, wurde auch von uns bei der vorliegenden Arbeit angewandt.

Unsere Untersuchungen bezweckten die Feststellung, wie das Oleum basileum, von dem die schmerzlindernde Wirkung feststand, während der Zeit der Schmerzbehebung, welche durchweg 3-4 Stunden nach der Applikation des Oeles anhielt, auf die Magensaftsekretion wirkte. Da die schmerzlindernde Wirkung meist 5—30 Minuten nach der Einnahme des Oeles eintrat, so konnten wir uns mit einer Untersuchungszeit von 80 Minuten begnügen; denn wir hatten dann die Gewißheit, die Besonderheiten der Sekretion unter der schmerzlindernden „Olbas"-Wirkung erfaßt zu haben. Die Untersuchung des nüchternen Patienten begann um 8 Uhr morgens und dauerte bis 9,20 Uhr. Die Versuchspersonen waren schon vorher an anderen Tagen zur Gewöhnung an den Sondenreiz fraktioniert ausgehebert worden, um bei den Hauptuntersuchungen psychische Alterationen zu vermeiden, die die Sekretion gestört hätten. — Nach Einführung des Schlauches wurde mit einer großen J a n e t spritze der Inhalt des nüchternen Magens abgesaugt und darauf durch die Sonde das Probefrühstück eingeführt. Wir verwandten eigens von uns angegebene dünne Gummisonden, die an ihrem Endstück im Bereiche von 20 cm zwölf in Spiralform angeordnete ovale Oeffnungen besitzen; diese Sonden ermöglichen uns, wie gastroskopische Kontrollen oft beweisen konnten, bei guter Uebung den Magen vollkommen ohne Hinterlassung auch nur kleinster Mageninhaltsreste zu entleeren; damit wird der Einwand F r e u n d ' s an der L e w i n '-schen Methode, der Magen sei niemals ganz zu entleeren, widerlegt. — Als Reizflüssigkeit benutzten wir die eiweiß- und salzfreie 5%ige Alkohollösung, wie sie von E h r m a n n angegeben wurde. 300 ccm dieser Lösung wurden nach Zusatz des Indikators (10

ccm 0,4%iger Phenolsulfonphtaleinlösung) auf Körpertemperatur (37°) erwärmt und durch die Sonde als Probefrühstück zugeführt. Alle 20 Minuten wurde der Magen ganz leer gesaugt und der Gesamtmageninhalt gemessen. Zur Untersuchung blieben 10 ccm davon zurück; die übrige Gesamtmenge wurde unverzüglich wieder in den Magen eingeführt. Während der Zeiträume zwischen den Untersuchungsausheberungen wurde mit der Spritze der Mageninhalt kurz angesaugt und wieder eingespritzt; hierdurch wurde eine gute Durchmischung von Magensaft und Probefrühstück erreicht auch das Probefrühstück besser an alle Magenabschnitte herangebracht. Besonders wurde darauf geachtet, daß während der Dauer der Untersuchung kein Speichel verschluckt wurde. Es braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden, daß selbstverständlich alle Fälle mit Rückfluss von Duodenalsaft für die Untersuchung ausgeschaltet wurden. - Wird zu je 5 ccm des in den 20 Minuten-Abständen gewonnenen Mageninhaltes die gleiche Menge einer 1%igen NaOH-Lösung hinzugefügt, so tritt eine Blaufärbung auf, deren Intensitätsgrad im Vergleich zur Farbe der ebenfalls mit 1%iger NaOH-Lösung versetzten Reizflüssigkeit den Prozentgehalt des Mageninhalts an Probefrühstück und durch Subtraktion der so gewonnenen Größe von 100 den Prozentgehalt des Mageninhaltes an Sekret angibt; der Farbunterschied zwischen Mageninhalt und Reizflüssigkeit konnte mit dem Colorimeter von D u b o s q genau festgestellt werden. Aus den so gewonnenen Werten ergibt sich durch Umrechung die absolute Menge an Sekret und Probefrühstück, da die wirkliche Mageninhaltsmenge in jedem Augenblick bekannt ist. Mit diesen Zahlen läßt sich rechnerisch durch einfache Formeln ziemlich genau bestimmen, wie groß die gesamte, in den Darm entleerte

Mageninhaltsmenge ist und welchen Anteil daran Probefrühstück und Sekret haben. Durch Titration jeder Probe mit $\frac{n}{20}$ Lösung von NaOH unter Zufügung von Methylorange als Indikator erhält man die Konzentration an freier Salzsäure und an Gesamtsäure im Mageninhalt; man berechnet aus den Werten der Gesamt-Azidität, der Azidität des Probefrühstücks, dem Prozentgehalt an Probefrühstück und dem Prozentgehalt an Sekret die absolute Azidität des reinen Sekretes.

Mit dieser kurz geschilderten Methodik untersuchten wir 20 Patienten, Normazide und Hyperazide, zunächst ohne Berücksichtigung ihrer Beschwerden. Wir erstrebten ja in erster Linie eine Orientierung über die Wirkung des „Olbas" auf die Magensaftsekretion; denn es schien uns unwahrscheinlich, daß dieses Pfefferminzöl die Sekretion eines schmerzhaften Magens in anderer Weise beeinflußte als die Sekretion eines Magens, der keine Beschwerden verursachte. Diese Gesichtspunkte sollten wir auch bei unseren Versuchen bestätigt finden. — Jeder Patient wurde je einmal an zwei möglichst aufeinanderfolgenden Tagen mit der L e w i n'schen Methode untersucht, beim ersten Male ohne, beim zweiten Male mit „Olbas". Die erste Untersuchung diente als Standardversuch; die Versuchsbedingungen waren beim „Olbas"-Versuch die gleichen wie beim Standard-Versuch. Das Pfefferminzöl wurde beim „Olbas"-Versuch der Reizflüssigkeit zugefügt und befand sich in dieser in Form einer Emulsion. Wir untersuchten zehn Patienten mit einer kleinen Dosis: 10 Tropfen Oel = 0,16 gr = 0,17 ccm, und zehn Patienten mit einer großen Dosis: 30 Tropfen Oel = 0,48 gr = 0,51 ccm. Im folgenden soll durch Gegenüberstellung der Standardversuchswerte

und der „Olbas"-Versuchswerte der Effekt der „Olbas" Wirkung auf die einzelnen Teilfunktionen dargestellt werden.

Die Sekretmenge.

Die Wirkung des „Olbas" in kleiner Dosis (10 Tropfen) gegeben, bestand nicht gesetzmäßig in jedem Falle in einer Erhöhung der Wassersekretion des Magens. Die im Standard-Versuch abgesonderte gesamte Sekretmenge war in der Hälfte der Fälle (5) durchschnittlich um 14% größer als die Sekretmenge im „Olbas"-Versuche; bei den übrigen fünf Fällen aber war die gesamte Sekretmenge des „Olbas"-Versuches durchschnittlich um 33% erhöht gegenüber der Sekretmenge im Standard-Versuch. Die durchschnittliche gesamte Wasserabscheidung für alle zehn Fälle mit kleiner Dosis „Olbas" stieg von 387 ccm Gesamtproduktion im Standard-Versuche auf 403 ccm im „Olbas"-Versuche, somit nur 4%. Dieser geringe Unterschied resultiert daraus, daß die Gesamtproduktion an Sekret bei der Hälfte der Fälle im „Olbas"-Versuche niedriger war als im Standard-Versuche. In der Stoßsekretionsperiode — der von Dinkin so benannten 20-Minuten-Periode, die auf jeden Nahrungsreiz folgt und in welcher der Magen vier- bis fünfmal so viel Sekret produziert als in den übrigen anschließenden Verdauungsabschnitten — war bei sechs der mit kleiner Dosis untersuchten Fälle die Sekretmenge durchschnittlich im „Olbas"-Versuche um 68% höher als im Standard-Versuch, während eine Verminderung des Sekretes im „Olbas"-Versuch durchschnittlich um 14% nur in drei Fällen zu beobachten war. Für

alle zehn Fälle berechnet betrug die durchschnittliche Sekretmenge während der Stoßsekretionsperiode im Standard-Versuch 237 ccm, im „Olbas"-Versuch 293 ccm also eine Differenz von 24%. — Ergebnisse der Untersuchungen mit g r o ß e r D o s i s „Olbas" (30 Tropfen): Hier konnte hinsichtlich der Sekretproduktion fast ein gesetzmäßiges Verhalten der „Olbas"-Wirkung festgestellt werden; bei neun von zehn Fällen stieg die durchschnittliche gesamte Sekretmenge im „Olbas"-Versuch um 46% gegenüber der Sekretmenge im Standard-Versuch, während nur in einem Falle die Sekretmenge im „Olbas"-Versuch praktisch ebenso groß war wie die Sekretmenge im Standard-Versuch. Die durchschnittliche gesamte Sekretmenge der zehn Fälle betrug im Standard-Versuch 358 ccm, im „Olbas"-Versuch 488 ccm; somit ist im „Olbas"-Versuch eine durchschnittliche Steigerung der Gesamtsekretmenge um 36% zu verzeichnen. In der Stoßsekretionsperiode stieg die durchschnittliche Sekretmenge in sämtlichen zehn Fällen — also gesetzmäßig — an um 38% von 240 ccm im Standard-Versuch auf 331 ccm im „Olbas"-Versuch. (Siehe Abb. 1) Die schmerzlindernde Dosis des „Olbas" betrug durchweg 15 Tropfen auf ca. 150 ccm Wasser; für unsere Untersuchungszwecke war daher in erster Linie die Versuchsanordnung mit der großen Dosis von Wichtigkeit.

D i e
S a l z s ä u r e p r o d u k t i o n.

I. Die Salzsäurekonzentration des Sekretes.

Bei Applikation des „Olbas" in k l e i n e n D o s e n stieg in fünf von zehn Fällen die Salzsäurekonzentration im Sekret im „Olbas"-Versuch um

durchschnittlich 45% gegenüber der des Standardversuches, während in den übrigen fünf Fällen die Salzsäurekonzentration des Sekretes im „Olbas"-Versuch um durchschnittlich 20% geringer war als im Standard-Versuch. Die durchschnittliche Salzsäurekonzentration im Sekret sämtlicher zehn Fälle betrug im Standard-Versuch 0,251 gr %, im Olbas Versuch 0,244 gr %, eine Differenz, die praktisch keine Rolle spielt. In der Stoßsekretionsperiode war bei vier von zehn Fällen die durchschnittliche Salzsäurekonzentration des Sekretes im „Olbas"-Versuch um 88% höher als im Standard-Versuch; bei den übrigen sechs Fällen war im „Olbas"-Versuch die Salzsäurekonzentration im Durchschnitt um 36% niedriger als im Standard-Versuch. In der Stoßsekretionsperiode betrug die durchschnittliche Salzsäurekonzentration der gesamten zehn Fälle im „Olbas"-Versuch 0,178 gr %, im Standard-Versuch 0,218 gr%; somit hat während der Stoßsekretionsperiode die Salzsäurekonzentration im „Olbas"-Versuch durchschnittlich um 18 % gegenüber der Salzsäurekonzentration im Standard-Versuch abgenommen. — Die Salzsäure-Konzentration bei großer Dosierung von „Olbas" : bei acht von zehn Fällen war die Salzsäurekonzentration des Sekretes im „Olbas"-Versuch durchschnittlich um 14 % geringer als im Standard-Versuch, nur in zwei Fällen stieg die Salzsäurekonzentration im „Olbas"-Versuch gegenüber der im Standard-Versuch um durchschnittlich 13 % an. Die durchschnittliche Salzsäurekonzentration im Sekret sämtlicher zehn mit großer Dosis untersuchten Fälle betrug im Standard-Versuch 0,230 gr %, im „Olbas"-Versuch 0,209 gr %, somit war die Salzsäurekonzentration im „Olbas"-Versuch durchschnittlich um 9% geringer als im Standard-Versuch, ein Unterschied, der wegen seiner

Geringfügigkeit auch nicht bewertet werden kann. (Siehe Abb. 2) In der Stoßsekretionsperiode stieg bei vier Fällen die Salzsäurekonzentration im „Olbas"-Versuch durchschnittlich um 15% gegenüber der im Standard-Versuch an, sie fiel in fünf Fällen um durchschnittlich 36%. Die durchschnittliche Salzsäurekonzentration der gesamten zehn Fälle betrug in der Stoßsekretionsperiode im Standard-Versuch 0,178 gr %, im „Olbas"-Versuch 0,157 gr %; es fiel also die Salzsäurekonzentration im „Olbas"-Versuch um durchschnittlich 12 % gegenüber der im Standard-Versuch. — Die Untersuchung zeigt also, daß das Pfefferminzölpräparat die Salzsäurekonzentration des Sekretes nicht in gesetzmäßiger Weise zu beeinflussen vermag. Ferner zeigen die Ergebnisse im „Olbas"-Versuch mit der großen Dosis nur solch' geringe — noch innerhalb der Fehlergrenze liegende — Unterschiede von den Resultaten im Standard-Versuch, daß beide Versuche in ihren Ergebnissen als gleich zu bewerten sind.

II. Die absolute Salzsäuremenge.

Ergebnisse bei k l e i n e r D o s i e r u n g von „Olbas". Bei fünf von zehn Fällen stieg im „Olbas"-Versuch die Salzsäuremenge durchschnittlich um 44 % über die Salzsäuremenge im Standard-Versuch, bei vier Fällen fiel im „Olbas"-Versuch die Salzsäuremenge durchschnittlich um 33 % unter die Salzsäuremenge im Standard-Versuch. Die durchschnittliche gesamte Sekretion an Salzsäure betrug im Standard-Versuch 0,930 gr, im „Olbas"-Versuch 0,814 gr; somit wäre im „Olbas"-Versuch ein Sinken der Salzsäuremenge um durchschnittlich ca. 13 % festzustellen. In der Stoßsekretionsperiode stieg in fünf Fällen die Salzsäuremenge im

„Olbas"-Versuch durchschnittlich um 102% gegenüber der Salzsäuremenge im Standard-Versuch, in den übrigen fünf Fällen fiel die Salzsäuremenge im „Olbas"-Versuch während dieser Periode durchschnittlich um 28%. — Ergebnisse bei großer Dosierung von „Olbas". Bei sechs von zehn Fällen stieg die durchschnittliche Salzsäureproduktion im „Olbas"-Versuch um 49 % über die Salzsäureproduktion im Standard-Versuch, in drei Fällen sank die Salzsäureproduktion im „Olbas"-Versuch durchschnittlich um 26 Prozent ab. Die durchschnittliche Gesamtproduktion an Salzsäure für alle zehn Fällen betrug im Standard-Versuch 0,725 gr, im „Olbas"-Versuch 0,865 gr; es stieg also die Salzsäureproduktion im „Olbas"-Versuch durchschnittlich um 19%. In der Stoßsekretionsperiode stieg in sechs Fällen die durchschnittliche Salzsäureproduktion im „Olbas"-Versuch um 63% gegenüber der Salzsäureproduktion im Standard-Versuch und fiel in drei Fällen um 26%. — Es ist also die Feststellung wichtig, daß bei den Versuchen mit der die Schmerzen am besten stillenden großen Dosis „Olbas" die durchschnittliche Salzsäureproduktion um fast 20% gegenüber der Salzsäureproduktion im Standard-Versuch stieg. Die Erhöhung der absoluten Salzsäuremenge ist hierbei auf die Erhöhung der Sekretmenge zurückzuführen, nicht auf eine Steigerung der Salzsäurekonzentration; diese lag, wie oben ausgeführt war, ein wenig unter dem Wert des Standard-Versuches.

Die Evakuation.

Bei kleiner Dosierung von „Olbas" betrug die durchschnittliche gesamte Evakuation für zehn Fälle im Standard-Versuch 597 ccm, im „Olbas"-Versuch 612 ccm; diese Werte sind als gleich

zu bezeichnen. Solche absoluten Zahlen können uns jedoch nur wenig über die Evakuation im betreffenden Falle aussagen. Die Evakuation steht immer in funktioneller Abhängigkeit vom Gesamtmageninhalt in einer bestimmten Zeit. Daher können uns nur Werte, die das Verhältnis zwischen Evakuation und Gesamtmageninhalt angeben, also Prozentzahlen über die Größe der Evakuation orientieren. Es waren danach während der Dauer der Untersuchung vom Gesamtmageninhalt im Standard-Versuch 87%, im „Olbas"-Versuch ebenfalls 87% evakuiert worden. — Die Evakuation des Mageninhaltes bei den Untersuchungen mit der g r o ß e n D o s i s „Olbas": Hier betrugen die absoluten Werte für den Standard-Versuch durchschnittlich 525 ccm, für den „Olbas"-Versuch 660 ccm; somit wären im „Olbas" Versuch durchschnittlich ca. 26% mehr evakuiert worden. Stellt man aber die Evakuationsmengen als prozentuelle Größen des Gesamtmageninhaltes fest, so ergeben sich folgende Werte: Für den Standard-Versuch betrug die durchschnittliche Gesamtevakuation 80% des Gesamtmageninhaltes, für den „Olbas"-Versuch 85% des Gesamtmageninhalts. Die Differenz dieser Zahlen ist so gering, daß beide Werte als gleich zu bezeichnen sind. Daraus ergibt sich, daß das Oleum basileum die Evakuation des Mageninhaltes nicht beeinflußt.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die schmerzlindernde Wirkung des „Olbas“ nicht auf einer Umstellung der sekretorischen Arbeit des Magens beruhen kann. Die geringe Senkung der Salzsäurekonzentration im „Olbas“-Versuch mit der besonders schmerzlindernden großen Dosis „Olbas“ um nur 9% gegenüber der Salzsäurekonzentration im Standard-Versuch kann nicht als Ursache der Schmerzlinderung aufgefaßt werden; auch ist ja in diesem Falle die absolute Salzsäuremenge um durchschnittlich 19% größer als im Standard-Versuch. In erster Linie ist die Salzsäurekonzentration im Sekret wegen ihrer vielleicht stärker „ätzenden“ Wirkung auf die kranke Magenschleimhaut zu beachten. Die Größe der absoluten Salzsäuremengen tritt an Bedeutung daneben zurück.

Bedeutungsvoll für eine Erklärung der Schmerzbehebung sind besonders auch die Titrationswerte des eigentlichen Mageninhaltes, der ein Gemisch von Probefrühstück und Magensaft darstellt. Die durch Titration bestimmten Aziditätswerte des Mageninhaltes in den mit großer Dosis „Olbas“ ausgeführten Versuchen (die Aziditätswerte, die zur Erreichung genauer Werte durch Titration des Mageninhaltes mit einer $\frac{n}{20}$ NaOH-Lösung bestimmt wurden, sind zur besseren Uebersicht rechnerisch auf Aziditätswerte reduziert, die man bei Titration von Mageninhalt mit der gebräuchlichen $\frac{n}{10}$ NaOH-Lösung erhält betrugen im Durchschnitt für die Untersuchungszeit von 80 Minuten: Für den Standard-Versuch 52, für den „Olbas“-Versuch 53; die reduzierten Durchschnittswerte der Azidität des Mageninhaltes für die einzelnen Untersuchungsabschnitte betrugen: Im Standard-Versuch 34 — 52 — 58 — 64,

im „Olbas"-Versuch: 35 — 54 — 60 — 62 ; (vgl. Abb. 2); es ist somit kein wesentlicher Unterschied in den Aziditätswerten des Mageninhaltes für Standard-Versuch und „Olbas"-Versuch festzustellen.

Es stand nun noch die Frage offen, wie das „Olbas" während seiner eigentlichen schmerzlindernden Wirkung die Sekretion des Magens beeinflußt. Zu diesem Zwecke untersuchten wir mit derselben Methodik zwei Patienten mit Ulcus ventriculi, deren Schmerzen regelmäßig durch „Olbas" gebessert und behoben werden konnten. Wir legten Wert darauf, die Schmerzlinderung durch „Olbas" objektiv festzustellen ; hierzu wandten wir eine unwissentliche Versuchsanordnung an : Nachdem wir uns überzeugt hatten, daß das „Olbas" bei diesen Patienten überhaupt schmerzlindernd wirken konnte, legten wir während der Zeit der Schmerzen die Magensonde ein ; so führten wir auf diese Weise dem Magen einmal „Olbas" in großer Dosierung zu, an einem anderen Tage reines Leitungswasser. Der Patient wurde selbstverständlich über die Art der zugeführten Flüssigkeit nicht orientiert. Wir konnten dann beobachten, daß bei „Olbas" Applikation die Schmerzen nach fünf bis zehn Minuten aufhörten, während sie nach Leitungswasserzufuhr in unverminderter Heftigkeit andauerten. Nach diesen Feststellungen untersuchten wir den Patienten auch während der durch „Olbas" bedingten Schmerzbehebung mit unserer Methodik der Magenfunktionsprüfung. Wir erhielten bei großer Dosierung des „Olbas" folgende Durchschnittswerte (die Resultate, die wir von den schon oben besprochenen Versuchen mit großer Dosierung des „Olbas" erhielten, stehen in Klammern): Sekretmenge : Standard Versuch 336 ccm (358), „Olbas"-Versuch 516 ccm (488). — Mehrproduktion an Sekret im „Olbas"-Versuch 54 %

(36%); Salzsäurekonzentration: Standard-Versuch 0,319 gr % (0,230 gr %), „Olbas"-Versuch 0,235 gr % (0,209 gr %), Herabsetzung der Salzsäurekonzentration um 26% (9%); absolute Salzsäuremenge: Standard-Versuch 0,921 gr (0,725 gr), „Olbas"-Versuch 0,957 gr (0,865 gr), Mehrproduktion an Salzsäure im „Olbas"-Versuch 4% (19%). Evakuation: vom Gesamtmageninhalt wurden in den Darm entleert im Standardversuch: 506 ccm (525 ccm) = 80% (80%), im „Olbas"-Versuch 671 ccm (660 ccm) = 82% (85%); der absolute Unterschied in den Evakuationswerten beträgt 165 ccm (135 ccm), d. h. im „Olbas"-Versuch wurde eine um 33% (26%) größere Mageninhaltsmenge in den Darm entleert als im Standardversuch. Die (reduzierten) Durchschnittswerte für die Azidität des Mageninhaltes (Probefrühstück + Magensaft) betrugen im Standard-Versuch 63 (52), im „Olbas"-Versuch 56 (53). Aus diesen Zusammenstellungen wird ersichtlich, daß bei den zuletzt besprochenen beiden Versuchen zwar die Salzsäurekonzentration des Sekretes im „Olbas"-Versuch um durchschnittlich ca. 25% gegenüber der im „Standard"-Versuch" abgenommen hat, daß aber die Azidität des eigentlichen Mageninhaltes, d. h. die Salzsäure, die wirklich auf das Magengeschwür einwirkt, im „Olbas"-Versuch und im Standard-Versuch ungefähr gleichgeblieben ist. Die Ergebnisse aus diesen beiden Versuchen — es bestand nicht die Möglichkeit, eine größere Zahl von Patienten zu untersuchen, da die anderen Patienten mit Ulcus ventriculi schon gleich zu Beginn der Behandlung prompt beschwerdefrei wurden — können natürlich nicht in jeder Beziehung als allgemein gültig für die Wirkung des „Olbas" auf die Sekretion des Magens angesehen werden; aber auch die geringe Senkung der Salzsäurekonzentration im

„Olbas"-Versuch darf nicht als Ursache der Schmerzlinderung aufgefaßt werden, da die Mageninhaltsazidität kaum verändert ist.

Unsere Versuche haben also ergeben, daß nicht die sekretorische Wirkung des „Olbas" in ursächlichem Zusammenhang mit der Schmerzlinderung steht, sondern es müssen andere Faktoren, unabhängig von der Sekretion des Magens, die Linderung bezw. Behebung des Magenschmerzes durch das Pfefferminzöl bedingen. Es soll einer anderen Arbeit vorbehalten sein, genaue und objektive Erklärungen der Magenschmerzlinderung durch „Olbas" zu erbringen.

Zusammenfassung.

1. Das Pfefferminzölpräparat „Olbas" vermag Magenschmerzen, besonders solche, die durch Ulcus und Gastritis bedingt sind, zu lindern bzw. zu beheben.
2. Die sekretorische Wirkung des „Olbas" auf den Magen besteht in einer Sekretsteigerung, einer geringen Senkung der Salzsäurekonzentration dieses Sekretes und in einer Erhöhung der absoluten Menge an Salzsäure.
3. Die schmerzlindernde Wirkung des „Olbas" kann nicht auf der sekretorischen Wirkung beruhen, da die Azidität des eigentlichen, auf die Magenschleimhaut einwirkenden Mageninhaltes durch „Olbas" kaum verändert wird. Der Mechanismus der schmerzlindernden „Olbas"-Wirkung bleibt noch zu klären.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Martini für die Ueberlassung des Themas und Herrn Dr. Becker für die frdl. Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Tabelle 1.

Bei 10 Patienten beträgt in 80 Minuten die durchschnittliche

	ges. Sekretmenge in ccm	HCl-Konz. im Sekret in gr %	ges. Sekretion an HCl in gr	ges. Evakuation in ccm
ohne „Olbas“	387	0,251	0,930	597
mit „Olbas“ in kleiner Dos.	403	0,244	0,814	612
	+ 4 %	— 3 %	— 13%	+ 3 %

Tabelle 2.

Bei 10 Patienten beträgt in 80 Minuten die durchschnittliche

	ges. Sekretmenge in ccm	HCl-Konz. im Sekret in gr %	ges. Sekretion an HCl in gr	ges. Evakuation in ccm
ohne „Olbas“	358	0,230	0,725	525
mit „Olbas“ in großer Dos.	488	0,209	0,865	660
	+ 36%	— 9 %	+ 19 %	+ 26 %

Das Verhalten der Teilfunktionen während der Stoßsekretionsperiode und während der übrigen Untersuchnngsperioden.

	Durchschnittliche ges. Sekret- in ccm		Durchschnittliche HCl-Konz. im Sekret in gr %		Durchschnittliche ges. Sekretion an HCl in gr		Durchschnittliche ges.Evakuation in ccm	
	Stoßsekretionsperiode	übrige Perioden	Stoßsekretionsperiode	übrige Perioden	Stoßsekretionsperiode	übrige Perioden	Stoßsekretionsperiode	übrige Perioden
ohne „Olbas“	240	118	0,178	0,248	0,414	0,311	375	150
mit „Olbas“ in großer Dos.	331	157	0,157	0,228	0,518	0,347	432	229
	+ 38%	+ 33%	— 12%	— 8%	+ 25%	+ 11%	+ 15%	+ 53%

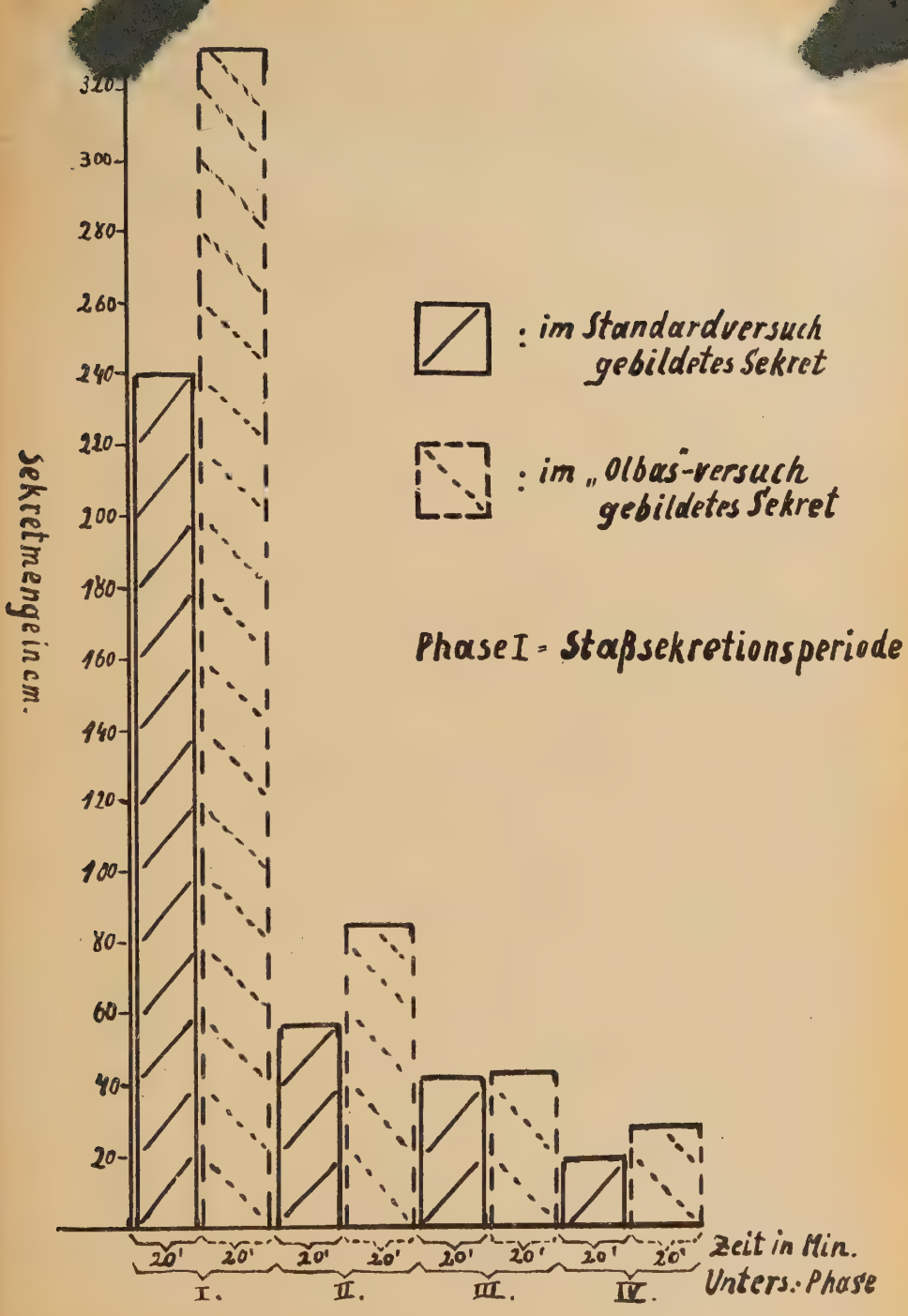

Abb. 1,

Die Sekretbildung im Standardversuch und im „Olbas"-Versuch in den einzelnen Untersuchungsphasen bei großer Dosierung des „Olbas".

Abb. 2.

Die Azidität des Sekretes und des Gesamtmageninhaltes bei großer Dosierung des „Olbas" (die in der Abbildung aufgeführten Aziditätswerte wurden rechnerich festgestellt, indem die ursprünglichen mit $\frac{n}{20}$ NaOH-Lösung bestimmten Werte auf Größen reduziert wurden die den durch Titration von Mageninhalt mit den gebräuchlichen $\frac{n}{20}$ NaOH-Lösung erhaltenen Werten ententsprechen).

LITERATUR.

Clark, K. Neues zur PO-HO Frage. Pharmazeutische Zentralhalle Jg. 74 (1933).

Dipold. Experimentelle Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung von vier ätherischen Oelen. (1919 Erlangen, Diss.)

Gaisböck, Zur Wirksamkeit ätherischer Oele auf die Darmfunktion und ihre differentialdiagnostische Verwertung (1931).

Grisar, V. Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Oele. (1873 Bonn, Diss.)

Harnack. Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre.

Heinz. Ueber ätherische Oele und deren praktische Verwertbarkeit. (Münch. med. Wochenschrift Jg. 68 Nr. 21)

Krahmer, L. Aerztliche Heilmittellehre (Halle 1863).

Kunkel. Handbuch der Toxikologie (Jena 1901).

Maier. Die ätherischen Oele (1867).

Markuson, S.D. Das Pfefferminzöl (Halle 1877 Diss.)

Martin, St. Ueber Pfefferminze, Pfefferminzöl und ihre Verfälschungen. (Bullétin gén. de Thérapeut. LXXII 1867)

Martini-Becker. Absolute Magenfunktionsprüfung bei Gesunden und Ulcuskranken. (D. Archiv f. klin. Med. 175 1933).

Meyer. Ueber den Einfluß einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Blutkreislauf (1873).

Savignac, D. de. L'essence de menthe et ses propriétés antalgiques. (Gazette Médicale de Paris 1873.)

Schmitz. Ueber Menthol und seine Wirkung. (Zentralblatt für klin. Med. Nr. 32, 1885).

LEBENSLAUF.

Am 12. Juli 1912 wurde ich in Köln als Sohn des Verwaltungsoberinspektors Heinrich Bergmann u. seiner Ehefrau Franziska geb. Kirsch geboren.

Von 1918 bis 1922 besuchte ich die Volksschule zu Köln-Buchheim. 1922 wurde ich in die Sexta des Staatlichen Gymnasiums zu Köln-Mülheim aufgenommen. Nach 9jährigem Besuche dieser Anstalt bestand ich Ostern 1931 die Reifeprüfung. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Friedrich-Wilhelms Universität zu Bonn; hier bestand ich im Juli 1933 die ärztliche Vorprüfung und im Herbst 1936 das ärztliche Staatsexamen.